



TITLE:

パネルディスカッション (進化とネットワーク) (離散力学系の分子細胞生物学への応用数理)

AUTHOR(S):

時田, 恵一郎; 佐々木, 直文; 斉藤, 稔; 辻田, 賢

CITATION:

時田, 恵一郎 ...[et al]. パネルディスカッション (進化とネットワーク) (離散力学系の分子細胞生物学への応用数理). 数理解析研究所講究録 2010, 1698: 144-151

ISSUE DATE:

2010-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/141691>

RIGHT:

パネルディスカッション

(時田 恵一郎 先生)

1. はじめに

今、「離散力学」、「分子細胞生物学」、そして私が専門とする「物理学」は、立場や考え方がお互いに遠くにある。しかし、この研究集会の話題提供者や、参加した人たちは共通の問題を抱えているのだろう。例えば、①多様性や、②離散性、③進化(淘汰)、などである。①の多様性に関しては、要素(分子や種など)の種類が多様であることは、その相互作用とネットワークが複雑となり、これまで物理ではあまり扱ってこなかったことであるし、②の離散性に関しては個体数や分子数の少数性は、ダイナミクスを離散的で非連続性にして、大きな揺らぎを生む。また、③の進化は種類、個体数の変化であり、個体数が少数化したところで起こる。物理学の素粒子理論は数学とともに発展してきたが、このような問題も数学とともに進んでいくことが期待される。

2. キーワードの整理

2.1. 多様性と複雑性

進化は、多様性や複雑性のジェネレータであるが、多様性が変化することは、強い非線形性をもつことになるので、数学的枠組みがまだない。それに対し、複雑性が変化すると、要素が変化する時間スケールとは異なる時間スケールでパラメータの値が変化する。これについては、集団遺伝学でもっとも成功している。そして、多様性や複雑性の様相を示すのがネットワークであるといえるが、この場合、進化によって固定した相互作用「パターン」である。他の「様相」の例としては、種個体数分布があげられ、普遍的なパターンに注目して、普遍的なものを生み出す機構の重要性を述べたが、「物理学者＝普遍性を目指す」、「生物学者＝珍しいものを注目する」と、お互いの相違について言及した。

2.2. キーワード:細胞内分子の「生態学」

今日の話題は生態学であり、個体レベルのマクロな生物学であったが、出てくる数学は分子反応の式と数学的にほとんど同じであるので、どちらかの分野において得られた知見はもう片方の分野でも利用可能であると考えられる。ただし、個体レベルの場合では数千の単位であるので微分が可能であるように直感されるが、遺伝子の数のように、分子が少数で多様であり、分子の数の揺らぎが大きいことは、これを連続量として取り扱うことの危険性を示唆し、モデル自体の可搬性はあっても解析手法は異なるものを利用する必要があるように思え、問題を離散力学系として取り扱う必要があるのではないだ

ろうか。このような、揺らぎが大きく、多数のヘテロな成分が相互に強く影響しあって出現する現象を研究するために大切な方法論は何であろうか？多様で複雑な研究対象は、理論と実験が歩調を合わせてきた物理学でも未知の体験であるし、また、複雑系に対する研究も、工学的応用が可能なレベルにまで進んでいない。

2.3. キーワード:厳密解とシミュレーション

この様に容易に動態の解析ができない状況においてはシミュレーションが重要になってくる。実際に、たとえば流体計算のような、工学が対象とする複雑系などのように、シミュレーションせざるを得ない問題も多い。しかし、パラメータが多いと、モデルの構造全体を知るのは困難であり、特に予測の際には、計算コストの問題からパラメータ毎にシミュレーションを繰り返すことはコストが大きい。さらに誤差が結果を変えてしまったり、シミュレーションがモデルを正しく計算していない場合がある。しかし、厳密解が得られれば、まったく別の問題が等価であるとわかった場合、計算する必要がなく、パラメータを色々変えても、計算量がシミュレーションをやり直すよりはるかに少ない。また、公式や定理があれば、シミュレーションをしなくても済む。これらのことからやはり厳密解を求めることのメリットは大きいといえるだろう。ただし、数学においても、頑張れば厳密に証明できるものもとありあえずシミュレーションで見当をつける場合もあり、4色問題や、ケプラー予想のように、シミュレーションで証明された問題もあるため、シミュレーションを身近な手法として利用することは数学の立場からでも有効なのではないだろうか。

3. 提示されている課題

3.1. 生物のネットワーク進化

かなり複雑な生物学的ネットワークが進化的にデザインされた**origin**は何であるか、また平衡状態はどこなのか？例えば、左側の図のように進化的にデザインされている**biochemical pathway**では、現実として静止することなく反応が起こっているわけだが、カオス理論の観点からすると、頂点として表わされた化合物が枯渇すること無く動き続けていることは不思議なことに思える。これらはなぜ安定しているのだろうか。また、その**origin**は何なのだろうか？

吉田氏の講演では、生態系における個体群動態ではカオスが抑制されほとんど起きないということであった。この抑制メカニズムは恐らく進化的にデザインされてきたものであると考えられるが、その特性を知りたい。熱力学や統計力学なアプローチでは微視的に複雑で記述が困難である問題に対しては、ネットワーク多数の要素から構成されるマクロなパターンが再現できるかをまず検証し、その後そのようなパターン生み出す微視

的なメカニズムについて研究していくという戦略をとる。私自身はこの戦略でSpecies abundance distribution (SAD)を見ている。

「講演で示した図 (Harte, Nature, 424, 1006-1007, 2003)」

図は、完全に孤立して、誰も入れないようにした熱帯雨林地帯に存在する島に生息する樹木の種類と、その個体数を徹底的に調査したもので、正規分布と中立理論の計算結果を比較したものである。調査から得られたデータは、対数正規分布に非常に近い結果であり、これは個体数が非常に多い種と珍しい種が共存していることを示している。

この熱帯雨林における進化に関する議論ではマクロレベルで分子進化における中立説に基づくメカニズムが働いているという説があり、議論の対象となっている。この理論においては種間において自然選択における優劣がないことを仮定するため、既存の生態学における考え方とは異なっているのだが、この図の例を含め、様々なデータとよく符合しているので激しい論争を呼んでいるが、逆に言えば、数学と生物が融合して新しい分野を干拓している例であるといえるだろう。

また、遺伝子発現の場合でも、「珍しいもの」と「ありふれたもの」が共存しているような構造が見られる。図は色々な臓器の細胞内のタンパク質の分布を示しており、べき分布となっている (Zipf則)。Furusawa and Keneko *Physical Review Letters* (2003).

一方、一つのタンパク質に注目して様々な組織の細胞での分子数の分布を測定すると(次図)、前図と同様に、対数正規分布の形をとることが分かる。このように生物は、様々なスケールでパターンを共有しているかもしれない。なぜこのようなことが起こるのだろうか? Blake et al, *Nature* 422 (2003).

3.3. レプリケーター・ダイナミクス (RD) との関係

レプリケーター方程式は、数理生態学におけるLotka-Volterra方程式や社会生態学や環境生態学におけるゲーム力学方程式、そのほか分子進化や遺伝生態学等の研究にも顔を出しており、複雑な相互作用系に記述によく用いられている。この方程式が作り出すダイナミクスはレプリケーター・ダイナミクスと呼ばれている

Replicator Dynamics (RD) Taylor and Jonker, 1978 Hofbauer and Sigmund, 1988

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(f_i - \bar{f}) \quad (i = 1, 2, \dots, N) \quad (1)$$

$N \rightarrow \infty$ (thermodynamic limit)

$$f_i = \sum_j a_{ij} x_j \quad (i\text{-th species' fitness}) \quad (2)$$

$$\bar{f} = \sum_i f_i x_i \quad (\text{average fitness}) \quad (3)$$

$$\sum_i x_i(t) = 1 \quad (\text{Trajectories are bound in the simplex}) \quad (4)$$



ここで、レプリケーター方程式中の係数行列 $A=\{a_{ij}\}$ が時間非依存的にランダムに与えられる場合を想像する。このときに系の性質は A の対称性とその対角成分によって表すことができる。 A の対称性とは A の非対角成分 a_{ij} ($i \neq j$) の性質であるが、これは異種間の相互作用の対称性を示しており、対角成分は種内の相互作用を表していると考えることができる。

Random replicator dynamics

Replicator Dynamics (RD)

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(f_i - \bar{f}) \quad f_i \equiv \sum_j a_{ij} x_j$$

$a_{ii} = -u$ (intraspecific competition)

$A = \{a_{ij}\}$
→ Random matrix

1. Symmetric $a_{ij} = a_{ji}$ Diederich & Oppen, 1989
de Oliveira & Fontanari, 2000-2003
Tokita, 2004; 2006
2. Antisymmetric $a_{ij} = -a_{ji}$ Chawanya & Tokita, 2002
Tokita & Chawanya in prep.
Tokita & Galla, in prep.
3. Asymmetric $a_{ij} \neq a_{ji}$ independently random
Rieger 1989
Tokita & Yasutomi 1999
Galla 2006
Yoshino, Galla & Tokita, 2007, 2008.
Tokita & Galla in prep.

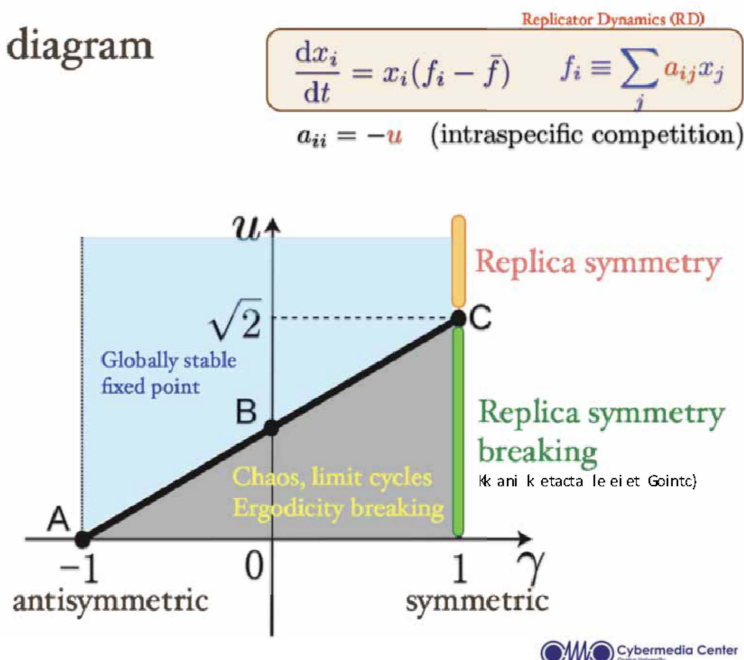


そこで A の対称性を γ 、対角成分を $-u$ とおくと、その相図は次の図のようになる。2種間

の相互作用を表す a_{ij} ($i \neq j$)の各項について考えると、 a_{ij} と a_{ji} の関係が対称であるときには、お互いに助け合ったり傷つけあったりすることによって相互作用が対称に働いていることを示している。また、反対称であるときには被食者-捕食者の関係にあることを示している。

γ はこれら各項の全体的性質を表しており、 $\gamma=1$ のときは、全ての種間において相互作用が対称になっていることを示し、 $\gamma=-1$ のときは、全ての種間で被食者-捕食者関係が成立している。また、 u の値が大きいときは、種内相互作用が種間相互作用に対して卓越しているため、ダイナミクスが安定する。相図を見ると、図中の青色の部分は物理学の技術を用いて平衡点を求めることができるが、下側の灰色の部分は未知の領域であり、この領域に切り込むためには新しい数学が必要であると思われる。しかしこの図において、 $\gamma=\pm 1$ の線上では、エネルギーやLyapunov関数等が発見されているために解析ができ、また $(\gamma, u)=(-1, 0)$ の点はカオスの縁にあたる部分であり、カオス的挙動を示すが分布は求められる、といったように、西成氏の講演にもあったようにこの灰色で表わされた非線形性がもたらす様々な困難に切り込むための足がかりを我々は既に部分的に手にしているともいえるだろう。

Phase diagram



3.4. 有限多体系の理論へ

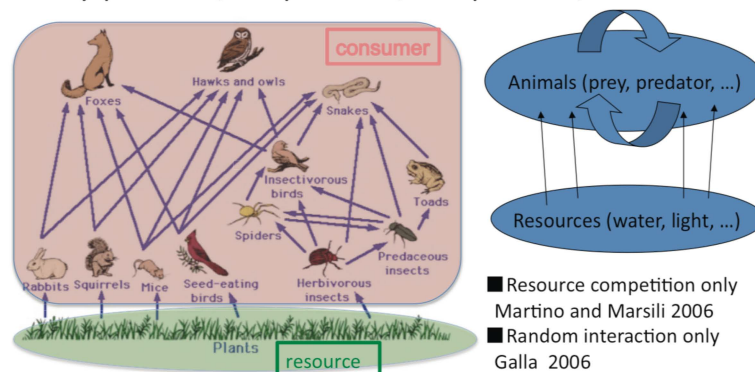
我々が相手にしている有限多体系は、物理でも苦手としてきた問題であり、私を含め、

今日お話があった、吉田氏、増田氏共に外堀のできるところからアプローチしている。これらはこれまでの話題にも出てきたが、ある種の増え方が、自分の種や周りの要素で決まるという、多くの場面にあてはまるものである。これを使って何かがわかれば、他のことにも使える理論である。多様性、変数の数から考えると、変数の数が1, 2, 3, ...である場合は、従来の数理生物学モデルで、吉田氏はこれにさらに実験による検証を行っている。また、増田氏はネットワークのトポロジーに注目しその特性について研究を進めている。私自身は従来の統計力学モデルを中心に研究を行っているが、これは対象の数のオーダーが ∞ である場合に相当する。それに対して、 $N=100, 1000, \dots$ といった多体だと、厳密解を出すのが難しく、未知の領域であるといえる。このような系では、 $N \rightarrow \infty$ にすると解けるパターンがあり、その結果からは先程の対数正規分布が導かれる等、様々な知見が得られている。次の図のような生態系では、あらゆるパラメータについて厳密解が出るわけではなく、限られたパラメータでしか出ない。しかし、これは頂点をタンパク質分子とみなせば、タンパク質のネットワークにも似ていると見ることもできる。これは有限多体系であって難しい問題であるが、新しい数学をつくることができるのではないだろうか？

Model ecosystem

Yoshino, Galla & Tokita,
2007; 2008

- Resource competition
- Prey-predator, cooperation, competition, ...



3.5. スケール（ものさし）に関する問題

ものさしを色々に変えると興味のある量がどう変わるだろうか？生物学におけるスケールリング則として、例えばアロメトリーがある。アロメトリーとは、体の大きさと他の

生物学的な量（寿命、代謝率など）の間に成り立つスケーリング則であり、これは種によらず広く成り立っている。このスケーリング則は物理その他でもよく知られているものである。もしかしたら細胞発生の微視的モデルによる導出もできるかもしれない、スケーリング則は生物の場合においても重要な働きを持っていると考えられる。しかし、多くの物理量は、中心極限定理に従うものが多く、これらは足し合わせれば正規分布に従うためある長さのものをさしで測れるものが突出して多いことも事実である。しかし、それに従わないような例も発見されており先程の樹木数の例など対数正規分布など複数のスケールにかかる分布をもつ量もある。また、細胞内タンパク質の分布などべき分布をとるものはものさしに依らないスケールフリーであり、Zipf則などもべき分布になる。

4. 総括：「進化とネットワーク」セッションを通じて

地球上の生命は、唯一の生命のあり方なのか、それとも数ある可能な生命のあり方の中のひとつにすぎないのか？前者であるなら、その生物特有の進化の道筋を明らかにしなければならないが、後者なら生物学的特性というよりは、物理化学的なレベルの議論で済むのかもしれない。ただ、このような存在しないものに対する問題は、理論的・数学的に扱うしかないだろう。また、進化等生物の現象は1回しか起こっていない現象であり、繰り返すだけ異なる結果になるのかもしれない。物理数学や、数理科学はいままで、繰り返し起こることしか扱ってこなかったし、複雑な現象に対して、これまでの数学は確率的な描像（たくさん繰り返したときの割合や典型例）しか持ち得ていない。このような1度しか起こっていない現象を扱うのは初めてだということを、共通に持つておくべきことかもしれない。

4.1. オッカムの剃刀

それではよりどころとすべきところはなんであろうか？それは、物理学が今まで従ってきた、「オッカムの剃刀」の哲学ではないだろうか。

オッカムの剃刀・「抽象がなければモデルを理論的に研究する意味がない」

あれもこれもという追加思考はひかえる。あらゆる因子を加えたシミュレーションをするなら、本物の実験をしたほうが早い。

・「必要な情報を予測することができれば、それ以外は本物と似ても似つかなくてもかまわない」

・「パターンが似ているとか似ていない、などの見た目の問題は無意味」

必要な性質の定性的・定量的予測ができるかどうか全て。

・「より強固な基盤からの導出（公理→定理）」

たとえば、統計力学はミクロ→マクロで、統計学における「モデル」は分布のことで

あり、ミクロなメカニズムはどうでもいい。

・「別の情報が必要になったときにそのモデルが正しい予測を与えないなら、その時点でモデルを修正もしくは作り直す」

例) 古典力学→原子レベルではダメ→量子力学→宇宙レベルではダメ→相対論

4.2. 生物学問題の数学問題としてのカテゴライズ

ここで、これまでの進化とネットワークの議論を数学の問題としてカテゴライズしたときにどのクラスに分類できるのだろうか？ここでは仮に次に示す6つに分類する。

1. それらしいモデル自体（変数、方程式が不明）がわからない、作れないもの。
- たとえば、「記憶」「感情」「クオリア」の機構。
2. 現在の数学、あるいはその組み合わせで扱えるもので方程式が書けて、解けることがわかっているもの。 - やられてないことを探す。
3. 解けることがわかっていなくても、現在の数学の道具立てのみで解けそうなもの。
- 数学者に相談すれば解決するかもしれない。
4. 新しい数学が必要なもの。 - 方程式は書けるが、現在の数学の道具立てのみでは解けそうにないもの。 - 歩調を合わせて歩む必要がある。
5. シミュレーションでもできるもの。
- やってしまう（成功例：4色問題、ケプラー予想）
6. かなり絶望的なので仕方なくシミュレーション。
- ミレニアム懸賞問題（100万ドル問題）に関連した問題。数学の問題では有るが物理の問題と深く関わっている。

例) $P \neq NP$ 予想（生物がNP完全問題を実質的に解いている．DNAコンピューティング）

リーマン予想（ ζ 関数の零点分布がランダム行列の固有値分布と同等）

ナビエ・ストークス方程式の解の存在と滑らかさ

ヤン・ミルズ方程式と質量ギャップ問題

進化の問題である集団遺伝学は4を経験している。生態系レベルの中立理論がまさにそれである。しかし、ネットワークの問題の大半は2、3、5であるのではないだろうか。このことは、生物ネットワークとその進化を研究する者にとって幾分明るい未来を提示するものであり、理論と実験の融合によるこの分野の更なる発展が今後期待されている。